

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)

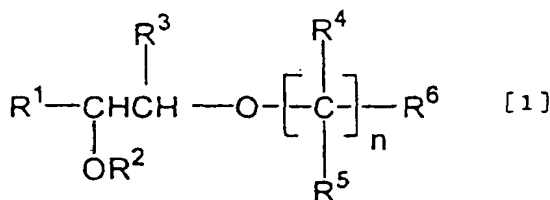
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/30420 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/381, A61P 27/02, 27/06 // C07D 333/54
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/08745
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 4 日 (04.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2000-308721  
2000 年 10 月 10 日 (10.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 3 丁目 2-5 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小野 哲 (ONO, Satoshi) [JP/JP]; 〒930-0801 富山県富山市中島 3 丁目 2-5 Toyama (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR RETINAL NERVE DISEASES CONTAINING 1,2-ETHANEDIOL DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 1,2-エタングリコール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患治療剤



(57) Abstract: 1,2-Ethanediol derivatives represented by the following general formula [1] or salts thereof wherein R<sup>1</sup> represents an optionally substituted heterocyclic group; R<sup>2</sup> represents hydrogen or a hydroxyl-protective group; R<sup>3</sup> represents hydrogen or lower alkyl; n R<sup>4</sup>s and R<sup>5</sup>s may be either the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl; R<sup>6</sup> represents optionally substituted amino or ammonio; and n is an integer of from 1 to 6; show a retinal nerve cell protecting effect in a glaucoma model and a rat retinal ischemia recanal-

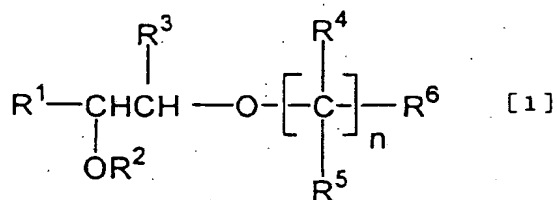
ization model. Thus, they inhibit retinal nerve cell death and, therefore, are useful as preventives and remedies for retinal nerve diseases such as glaucoma, diabetic retinopathy, retinal artery occlusion, retinal vein occlusion, macular degeneration and retinopathy of prematurity.

[続葉有]



(57) 要約:

次の一般式



「式中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよい複素環式基を； $\text{R}^2$ は、水素原子またはヒドロキシル保護基を； $\text{R}^3$ は、水素原子または低級アルキル基を； $n$ 個の $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； $\text{R}^6$ は、置換されていてもよいアミノ基またはアンモニオ基を；および $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表される1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、緑内障モデルおよびラット網膜虚血再開通モデルにおいて網膜神経細胞保護作用を示すことから、網膜神経細胞死を抑制し、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの網膜神経疾患の予防・治療剤として有用である。

## 明細書

1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患治療剤

## 技術分野

- 5 本発明は、1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を有効成分とする網膜神経疾患の予防・治療剤に関する。

## 背景技術

網膜疾患には、その病因、発症様式により様々なものがあり、例えば、網膜神経が障害される疾患として、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症および未熟児網膜症などがある。

緑内障は、眼圧の上昇と、眼圧以外の因子 [(i)視神経の循環障害、(ii)網膜神経節細胞死など] により一次的あるいは永久的な視野障害を本態とする疾患である。

緑内障の初期治療として、眼圧を低下させることを基本に、薬物療法、レーザー手術が施行されているが、眼圧低下を目的とした薬物療法のみでの効果には限界がある（あたらしい眼科、14巻5号、729-739頁、1997年）。

一方、緑内障は、網膜神経節細胞の死と大きく関わっている。

細胞死（アポトーシス）の過程を修飾する化合物は、神経保護作用薬として可能性があり、現在、神経栄養因子の欠乏による細胞死、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質による細胞死等の観点から開発が考えられている（あたらしい眼科、12巻9号、1367-1371頁、1995年；同15巻4号、487-492頁、1998年）。

糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症および未熟児網膜症などは、網膜の虚血による関与が考えられており、例えば、N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗作用を有する化合物について、網膜虚血による網膜神経細胞死を抑制する試みがなされている（WO97/38691）。

25 特開平3-232830号、同4-95070号公報に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、脳機能改善剤として有用な化合物であり、特に、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩(以下、T-588と称する。)は、好ましい化合物である。

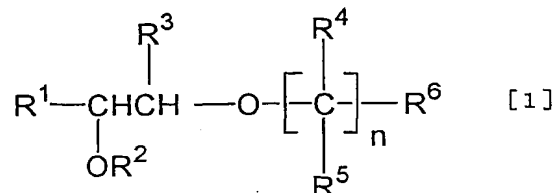
そして、T-588は、アミロイドβタンパク質による神経細胞死に対し保護

作用 (SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol.24, Part1, p228, 1998) および神経成長因子の作用増強作用 (WO96/12717) を有する。

しかし、T-588をはじめとする1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの網膜神経疾患に対する作用については報告されておらず、1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の網膜神経疾患への応用研究は非常に興味ある課題である。

#### 発明の開示

本発明者は、1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の眼科分野における作用を見出すべく鋭意研究を行ったところ、次の一般式、



「式中、R<sup>1</sup>は、置換されていてもよい複素環式基を；R<sup>2</sup>は、水素原子またはヒドロキシル保護基を；R<sup>3</sup>は、水素原子または低級アルキル基を；n個のR<sup>4</sup>は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を；n個のR<sup>5</sup>は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を；R<sup>6</sup>は、置換されていてもよいアミノ基またはアンモニオ基を；およびnは、1～6の整数を、それぞれ示す。」で表される1,2-エタンジオール誘導体またはその塩が、網膜神経細胞死を抑制する作用を有することを見出し、本発明を完成させた。以下、本発明について詳述する。

#### 20 発明を実施するための最良の方法

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などのC<sub>1-6</sub>アルキル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などのC<sub>2-6</sub>アルケニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シ

クロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などの  $C_{3-6}$ シクロアルキル基を；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの  $C_{1-6}$ アルキルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などの  $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの  $C_{1-6}$ アルキルチオ基を；ハロ低級アルキル基とは、クロルメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロルエチルなどのハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アル低級アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル  $C_{1-6}$ アルキル基を；アル低級アルコキシ基とは、ベンジルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリチルオキシなどのアル  $C_{1-6}$ アルキル- $O$ -基を；アル低級アルキルチオ基とは、ベンジルチオ、ジフェニルメチルチオなどのアル  $C_{1-6}$ アルキル- $S$ -基を；アル低級アルケニル基とは、スチリル、シンナミルなどのアル  $C_{1-6}$ アルケニル基を；低級アルキレンジオキシ基とは、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などの  $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、ホルミル、アセチル、ブチリルおよびエチルカルボニル基などの  $C_{1-6}$ アシル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基を；アル低級アルキルスルホニル基とは、ベンジルスルホニルなどのアル  $C_{1-6}$ アルキル- $SO_2$ -基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニル

- ル、ナフチルスルホニル基などのアリーール-SO<sub>2</sub>-基を；アリーールスルホニルアミノ基とは、フェニルスルホニルアミノ、ナフチルスルホニルアミノなどのアリーール-SO<sub>2</sub>NH-基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>NH-基を；
- 5 アンモニオ基とは、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオ基などのトリ低級アルキルアンモニオ基を；複素環式基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミ
- 10 ジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサ
- 15 リル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキソニルおよび1,4-ベンゾジオキサニ
- 20 ル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；そして複素環式カルボニル基とは、複素環式-CO-基を意味する。
- R<sup>1</sup>における複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、アリーール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル
- 25 低級アルコキシ、アリーールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリーール

スルホニルアミノもしくは複素環式基または保護されているアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、オキソ基および低級アルギレンジオキシ基などが挙げられる。

- $R^1$ の複素環式基の置換基としての低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、  
5 低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイルオキシ、  
低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキル  
チオ、アル低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルスルホ  
ニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基は、ハロゲン原子、保  
護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保  
10 護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換され  
ていてもよい低級アルキル基、ハロゲンで置換されていてもよいアリール基、ハ  
ロゲンで置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されてい  
てもよい低級アルコキシ基、ハロ低級アルキル基、低級アシル基、アル低級アルキ  
ル基、アル低級アルケニル基、複素環式基、複素環式カルボニル基、オキソ基、  
15 低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基から選ばれる1種以上  
の基で置換されていてもよい。

- $R^1$ における置換基としてのアミノ基および $R^6$ におけるアミノ基の置換基と  
しては、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいヒドロキ  
シまたは保護されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級ア  
20 ルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アシル基、アル低級アルキル基、  
複素環式基、オキソ基で置換されていてもよい複素環式カルボニル基、アダマン  
チル基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基から選ばれる1  
種以上の基で置換されていてもよい。

- $R^2$ のヒドロキシル保護基および置換基中にあるヒドロキシル基、カルボキシル  
25 基およびアミノ基の保護基としては、プロテクティブ・グループス・イン・オー  
ーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、セカン  
ドエディション(Second Edition) [セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodor  
a W. Greene)(1991年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイ  
テッド(John Wiley & Sons, Inc.)] に記載された通常のヒドロキシル基、カル

ボキシシル基およびアミノ基の保護基が挙げられる。

特に、ヒドロキシシル基の保護基としては、低級アルキル、低級アシル、テトラヒドロピラニルおよびアル低級アルキル基が挙げられる。

一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体の塩としては、医薬として許容される塩であればよく、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸およびアスパラギン酸などのカルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩並びにナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩などが挙げられる。

一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それら全ての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物および全ての結晶形を包含するものである。

本発明の網膜神経疾患治療剤として好ましい一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、 $R^1$ が、置換されていてもよいベンゾチエニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ が、水素原子； $n$ 個の $R^4$ および $n$ 個の $R^5$ が、水素原子； $R^6$ が、置換されていてもよいアミノ基である1,2-エタンジオール誘導体またはその塩である。さらに好ましいものは、 $R^1$ がベンゾチエニル基； $R^2$ が、水素原子； $R^3$ が、水素原子； $n$ 個の $R^4$ および $n$ 個の $R^5$ が、水素原子； $R^6$ が、低級アルキル基で置換されたアミノ基である1,2-エタンジオール誘導体またはその塩である。より具体的には、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩(T-588)である。

一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、特開平3-47158、特開平3-232830、特開平4-95070、特開平6-9615などに記載の方法で製造することができる。

一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、医薬上許容される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤助剤を適宜用いて、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、注射剤または点眼剤などの製剤とし、経口または非経口で投与することができる。



また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日0.01~500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

#### 実施例

- 5 以下に一般式〔1〕の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の緑内障に対する作用について説明する。

##### 1. 緑内障モデルにおける網膜神経節細胞保護作用

- 10 Wistar系白色ラット〔雄、体重(290~310g)〕を塩酸ケタミンとキシラジン塩酸塩の腹腔内注射により全身麻酔し、次いで、塩酸オキシブプロカインにより点眼麻酔した。眼圧計(pneumatonometer、Model Classic30: Mentor、Norwell、MA、米国)を用い、両眼圧測定後、右眼前房を30ゲージ針で穿刺し前房水を吸引し、約30 $\mu$ Lの35%墨汁を注入した。墨汁注入3日後、T-588(100mg/kg)および対照として蒸留水を経口投与した。その翌日、右眼に対し隅角光凝固を施行した。

- (光凝固条件: 凝固出力150~250mW、凝固径150~200 $\mu$ m、凝固時間0.2秒)凝固直後、網膜中心動脈の閉塞の有無を確認するため全例に対し眼底検査を施行した。隅角光凝固5日後に眼圧を測定し、右眼圧上昇を確認した後、3%Fast blue 3.0 $\mu$ Lを頭骨面から深さ(4mm)の両側上丘内に注入した。Fast blue注入3日後、3~4%(v/v)ホルマリン溶液(pH7.4)による全身灌流固定後、直ちに両眼球摘出を行った。摘出眼球は、角膜、水晶体および硝子体を除去した後、3~4%(v/v)ホルマリン溶液で12時間固定の後、網膜伸展標本を作製した。逆行性に標識された網膜神経節細胞を蛍光顕微鏡(Axioskop Carl Zeiss, Jena, ドイツ)と蛍光フィルタ(Blue-Violet: 395~440nm)を用い、視神経乳頭縁から1mm離れた部位を視野の中心とし、上、下、耳および鼻側の4か所を50倍で撮影した。蛍光顕微鏡写真より画像解析装置を用いて標識細胞数をカウントした。網膜神経節細胞標識率を右眼における標識神経節細胞数と対照眼(左眼)の標識神経節細胞数の比として算出した。

隅角光凝固より8日目に網膜神経節細胞の生存数を正常眼と比較したところ、対照群(n=10)が78%の生存率であったのに対し、T-588の100mg/kg経口投与群(n=9)のそれは91%と有意な細胞保護作用が確認された。また、T-58

8はこの時の眼内圧上昇に対して影響しなかった。

## 2. ラット網膜虚血再開通モデルにおける網膜神経節細胞保護作用

ラット網膜虚血再開通モデルはSteven Rothらの方法(Experimental Eye Research, 65巻、771-779頁、1997年)を一部変更して実施した。

- 5 実験動物にはSDラット(日本エスエルシー)の9週齢(体重300g前後)を使用した。手術はハロセン麻酔(5%導入、2%維持)下で行った。まず、手術台上に側臥位に固定し、外耳孔と外眼角の中間を皮膚切開した。側頭筋を頭蓋骨から剥離した後、視神経周辺の組織を剥離し、視神経を露出した。4-0シルク糸で視神経を傷つけないように視神経と共に網膜中心血管を縛った。30分後にシルク糸
- 10 を解き血流を再開通させた。T-588は虚血30分前および再開通直後に経口投与した。手術翌日からは1日2回経口投与した。また、対照群には蒸留水を被験物質と同様のスケジュールで投与した。14日後に眼球を摘出し、5 $\mu$ m厚の切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。視神経乳頭部より0.5mm離れた2地点
- 15 までの網膜神経節細胞数をカウントし、各個体の正常眼の神経細胞数に対する虚血眼の神経細胞数の比として算出した。

網膜虚血再開通より14日後に網膜神経節細胞の生存数を正常眼と比較したところ、対照群(n=10)が40%の生存率であるのに対し、T-588の30mg/kg(n=8)で70%、10mg/kg(n=8)で57%と有意な保護作用が確認された。

### 製剤例 1

- 20 成分(i) [T-588 50mg、乳糖20mg、コリドンCL(バsf社製)15mg、とうもろこし澱粉25mg、アビセルPH101(旭化成社製)40mg]の混合物をポリビニルピロリドンK90の8%水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、成分(ii) [ポリビニルピロリドンK90 5mg、軽質無水ケイ酸18mg、ステアリン酸マグネシウム2mg]を混合し、1錠重量 175mg、直径8mmの円形錠に打錠し、T-588を50mg含
- 25 有する錠剤を得る。

### 製剤例 2

成分(i) [T-588 50mg、乳糖20mg、とうもろこし澱粉53mg、コリドンCL(バsf社製)2mg]の混合物をポリビニルピロリドンK90の8%水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、成分(ii) [ポリビニルピロリドンK90 5mg、アビセルPH

302 (旭化成社製)18mg、ステアリン酸マグネシウム2mg] を混合し、1カプセル当たり 150mgを3号ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得る。

### 製剤例3

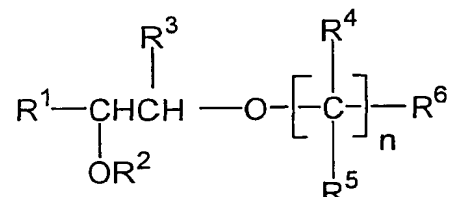
5 T-588 10gを秤量し、これに注射用水(日局)80mLを加え溶解させる。本溶液に0.1mol/Lリン酸1水素ナトリウム水溶液及び0.1mol/Lリン酸ナトリウム水溶液を加えて、pH7.5に調整した後、注射用水を加えて正確に100mLとする。この溶液を無菌環境下、メンブランフィルター(孔径 0.2 $\mu$ m)にて濾過することにより点眼用液剤(滲透圧 283mOsm)を得る。本液剤を無菌環境下ポリエチレン製点眼ビン(容量5mL)に充填、閉塞してT-588を10w/v%で含有する点眼剤を得る。

### 産業上の利用可能性

一般式[1]の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩、特にT-588は、緑内障モデルおよびラット網膜虚血再開通モデルにおいて網膜神経細胞保護作用を示すことから、網膜神経細胞死を抑制し、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの網膜神経疾患の予防・治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



「式中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよい複素環式基を； $\text{R}^2$ は、水素原子またはヒドロキシル保護基を； $\text{R}^3$ は、水素原子または低級アルキル基を； $n$ 個の $\text{R}^4$ は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； $n$ 個の $\text{R}^5$ は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； $\text{R}^6$ は、置換されていてもよいアミノ基またはアンモニオ基を；および $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」で表される1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤。

2.  $\text{R}^1$ が、置換されていてもよいベンゾチエニル基； $\text{R}^2$ が、水素原子； $\text{R}^3$ が、水素原子； $n$ 個の $\text{R}^4$ および $n$ 個の $\text{R}^5$ が、水素原子； $\text{R}^6$ が、置換されていてもよいアミノ基である請求の範囲1記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤。

3.  $\text{R}^1$ が、ベンゾチエニル基； $\text{R}^6$ が、低級アルキル基で置換されたアミノ基である請求の範囲2記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤。

4. 網膜神経疾患を予防・治療するための請求の範囲1から3記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤の使用。

5. 網膜神経疾患が、緑内障、糖尿病性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症である請求の範囲4記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する網膜神経疾患の予防・治療剤の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08745

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/381, A61P27/02, 27/06 // C07D333/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/381, A61P27/02, 27/06, C07D333/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Eur.J.Pharmacol. (2000) 399(1) pp.1-8	1-3
X	Brain Res. (2000) 858(1) pp.84-91	1-3
X	Chem.Pharm.Bull. (1995) 43(9) pp.1492-6	1-3
X	Jpn.J.Pharmacol. (1993) 62(1) pp.81-6	1-3
X	JP 4-95070 A (TOYAMA KAGAKU KOGYO K.K.), 27 March, 1992 (27.03.92) (Family: none)	1-3
Y	WO 97/38691 A1 (SUMITOMO PHARM.CO., LTD.), 23 October, 1997 (23.10.97), & EP 903144 A1	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 December, 2001 (05.12.01)Date of mailing of the international search report  
18 December, 2001 (18.12.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08745

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4,5  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 4 and 5 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/381, A61P27/02, 27/06 // C07D333/54

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/381, A61P27/02, 27/06, C07D333/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Eur. J. Pharmacol. (2000) 399(1) p. 1-8	1-3
X	Brain Res. (2000) 858(1) p. 84-91	1-3
X	Chem. Pharm. Bull. (1995) 43(9) p. 1492-6	1-3
X	Jpn. J. Pharmacol. (1993) 62(1) p. 81-6	1-3
X	JP 4-95070 A (TOYAMA KAGAKU KOGYO K. K.) 27. Mar. 1992 (27. 03. 92) (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 12. 01

国際調査報告の発送日

18.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 97/38691 A1 (SUMITOMO PHARM. CO., LTD.) 23. Oct. 1997 (23. 10. 97) & EP 903144 A1	1-3



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4, 5 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲4, 5に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。